

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dienogest Besins 2 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 2 mg dienogest.

Hjelpestoffer med kjent effekt: hver tablett inneholder 63 mg laktosemonohydrat. For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Hvite til svakt gule, runde tabletter merket med «D2» på den ene siden og uten merking på den andre siden. Tablettene har en diameter på omtrent 7 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Til behandling av endometriose.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosering av Dienogest Besins er én tablett daglig uten avbrudd. Tablettene skal fortrinnsvis tas til samme tid hver dag sammen med litt væske ved behov. Tabletten kan tas med eller uten mat.

Tablettene skal tas uten opphold, uavhengig av vaginal blødning. Så snart en pakning er oppbrukt, skal pasienten starte på den neste uten opphold.

Behandlingen kan igangsettes på hvilken som helst dag i menstruasjonssyklusen.

Enhver hormonell prevensjon må seponeres før oppstart av behandling med Dienogest Besins. Dersom prevensjon er nødvendig, skal ikke-hormonelle prevensjonsmetoder benyttes (f.eks. barrieremetode).

Håndtering av glemte tabletter

Effekten av Dienogest Besins kan bli redusert dersom man glemmer å ta tabletter, ved oppkast og/eller diaré (dersom det forekommer innen 3–4 timer etter inntak av tablett). Hvis én eller flere tabletter glemmes, skal kvinnen ta én tablett så snart hun husker det, og fortsette med behandlingen til vanlig tid neste dag. Dersom tabletten ikke absorberes på grunn av oppkast eller diaré, skal det tas en ny tablett.

Tilleggsinformasjon om spesielle pasientpopulasjoner

Pediatrisk populasjon

Dienogest Besins er ikke indisert for bruk hos barn før første menstruasjon.

Sikkerhet og effekt av 2 mg dienogest ble undersøkt i en 12-måneders, ukontrollert klinisk studie som inkluderte 111 unge kvinner (12 - < 18 år) med klinisk mistenkt eller bekreftet endometriose (se pkt. 4.4 og 5.1).

Eldre

Det er ikke relevant å bruke Dienogest Besins hos eldre.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dienogest Besins er kontraindisert hos pasienter som har eller tidligere har hatt alvorlig leversykdom (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det foreligger ingen data som indikerer at dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Dienogest Besins skal ikke brukes hvis noen av tilstandene nedenfor er til stede. Informasjonen er delvis hentet fra opplysninger om andre legemidler som kun inneholder progesteron. Hvis noen av tilstandene skulle oppstå under bruk av Dienogest Besins, skal behandlingen seponeres umiddelbart.

- aktiv venøs tromboembolisme
- nåværende eller tidligere arteriell og kardiovaskulær sykdom (f.eks. myokardinfarkt, cerebrovaskulær hendelse, iskemisk hjertesykdom)
- diabetes mellitus med vaskulære risikofaktorer
- tidligere eller eksisterende alvorlig leversykdom så lenge leverfunksjonsverdiene ikke har normalisert seg
- tidligere eller eksisterende levertumorer (benigne eller maligne)
- kjente eller mistenkte kjønnsormonavhengige maligniteter
- udiagnostisert vaginalblødning
- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Dienogest Besins er et legemiddel som kun inneholder progestogen. Det antas derfor at advarsler og forsiktighetsregler som gjelder andre preparater som kun inneholder progestogen, også vil gjelde for Dienogest Besins, selv om ikke alle advarsler og forsiktighetsregler nedenfor er basert på funn i kliniske studier med Dienogest Besins.

Dersom noen av tilstandene/risikofaktorene nevnt nedenfor, er til stede eller forverres, bør en individuell nytte-/risikoanalyse gjennomføres før behandling med Dienogest Besins igangsettes eller gjenopptas.

- *Alvorlig uterin blødning*

Uterin blødning kan forverres ved bruk av Dienogest Besins, f.eks. hos kvinner med adenomyosis uteri eller uterin leiomyom. Dersom blødningen er kraftig og vedvarer over tid, kan dette føre til anemi (i noen tilfeller alvorlig). Ved anemi bør seponering av Dienogest Besins vurderes.

- *Endringer i blødningsmønster*

De fleste av pasientene som behandles med 2 mg dienogest, opplever endret blødningsmønster (se pkt. 4.8).

- *Sirkulasjonsforstyrrelser*

Epidemiologiske studier gir liten støtte for en sammenheng mellom preparater som kun inneholder progestogen, og økt risiko for myokardinfarkt eller cerebral tromboembolisme. Risikoen for kardiovaskulære og cerebrale hendelser er heller relatert til økt alder, hypertensjon og røyking. Hos kvinner med hypertensjon kan risikoen for slag være noe høyere ved bruk av preparater som kun inneholder progestogen.

Selv om funnene ikke er statistisk signifikante, indikerer noen studier at det kan foreligge en noe høyere risiko for venøs tromboembolisme (dyp venetrombose, lungeembolisme) ved bruk av preparater som kun inneholder progestogen. Alment kjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme (VTE) inkluderer positiv familiehistorie eller personlig sykehistorie (VTE hos søsken eller foreldre i relativt ung alder), alder, fedme, langvarig immobilisering, omfattende kirurgi eller alvorlig traume. Ved langvarig immobilisering er det anbefalt å seponere Dienogest Besins (ved elektiv kirurgi minst fire uker før inngrep) og ikke gjenoppta behandlingen før to uker etter en fullstendig rehabilitering.

Økt risiko for tromboembolisme i puerperium må vurderes.

Behandlingen skal stanses umiddelbart ved symptomer på eller mistanke om arteriell eller venøs trombotisk hendelse.

- *Tumorer*

I en metaanalyse av 54 epidemiologiske studier ble det rapportert om svak økning i relativ risiko (RR = 1,24) for diagnostisering av brystkreft hos kvinner som bruker orale prevensjonsmidler, hovedsakelig preparater som inneholder både østrogen og progestogen. Den økte risikoen avtar gradvis i løpet av en tiårs-periode etter avsluttet behandling med orale kombinasjonspreparater. Ettersom brystkreft sjelden forekommer hos kvinner under 40 år, er økningen i antall brystkreftdiagnoser hos kvinner som bruker eller nylig har brukt kombinasjonspreparater, liten i forhold til den generelle risikoen for brystkreft. Risikoen for å få diagnostisert brystkreft ved bruk av preparater som kun inneholder progestogen, kan være omtrent like stor som ved bruk av kombinasjonspreparater. For preparater som kun inneholder progestogen, er imidlertid funnene basert på en mye mindre brukerpopulasjon og er dermed ikke like sikre som for kombinasjonspreparater. Disse studiene påviser ingen årsakssammenheng. Mønsteret med økt risiko kan skyldes en tidligere diagnostisering av brystkreft hos brukere av orale prevensjonsmidler, de biologiske effektene av orale prevensjonsmidler, eller en kombinasjon av disse faktorene. Brystkreft diagnostisert hos kvinner som bruker orale prevensjonsmidler, har en tendens til å være mindre klinisk fremskreden enn krefttilfellene hos kvinner som aldri har brukt orale prevensjonsmidler.

I sjeldne tilfeller er det observert forekomst av benigne levertumorer, og enda sjeldnere maligne levertumorer etter bruk av hormonelle substanser som den Dienogest Besins inneholder. I enkelttilfeller har disse levertumorene ført til livstruende intra-abdominale blødninger. Ved sterk smerte i øvre del av abdomen, leverforstørrelse eller tegn på intra-abdominal blødning hos kvinner som bruker Dienogest Besins, bør levertumor overveies som differensialdiagnose.

- *Osteoporose*

Endringer i beinmineraltetthet (BMD)

Bruk av 2 mg dienogest hos ungdom (12 til < 18 år) i løpet av en 12-måneders behandlingsperiode ble assosiert med redusert BMD i lumbal columna (L2–L4). Gjennomsnittlig relativ endring i BMD fra baseline til avsluttet behandling var -1,2 % i området -6 % til 5 % (KI 95 %: -1,70 % og -0,78 %,

n = 103). Oppfølgende måling utført 6 måneder etter avsluttet behandling hos en undergruppe med reduserte BMD-verdier, viste tendenser til bedring. (Gjennomsnittlig relativ endring fra baseline: -2,3 % ved avsluttet behandling og -0,6 % 6 måneder etter avsluttet behandling i området -9 % til 6 % (KI 95 %: -1,20 % til 0,06 % (n = 60)). Tap av BMD kan være et problem spesielt når det skjer i ungdomstiden og i tidlig voksenliv, en periode som er kritisk med hensyn til dannelse av knokler/bein. Det er ikke kjent om redusert BMD i denne populasjonen vil redusere maksimal beinmasse og øke risikoen for frakturer senere i livet (se pkt. 4.2 og 5.1).

Hos pasienter med økt risiko for osteoporose bør en grundig nytte-/risikovurdering foretas før behandling med Dienogest Besins igangsettes, da endogene østrogennivåer er moderat redusert under behandling med Dienogest Besins (se pkt. 5.1).

Tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D, uavhengig av om det stammer fra kosthold eller kosttilskudd, er viktig for beinshelsen hos kvinner i alle aldre.

- *Andre tilstander*

Pasienter som tidligere har hatt depresjoner, bør observeres nøye, og legemidlet bør seponeres dersom depresjonen vender tilbake i alvorlig grad.

Dienogest synes vanligvis ikke å påvirke blodtrykket hos normotensive kvinner. Dersom vedvarende klinisk signifikant hypertensjon utvikles under bruk av Dienogest Besins, er det imidlertid anbefalt å seponere Dienogest Besins og behandle hypertensjonen.

Tilbakevendende kolestatisk gulsott og/eller pruritus som oppsto første gang under svangerskap eller under tidligere bruk av kjønnssteroider, krever seponering av Dienogest Besins.

Dienogest kan ha en liten effekt på perifer insulinresistens og glukosetoleranse. Kvinner med diabetes, særlig kvinner som tidligere har hatt svangerskapsdiabetes, skal overvåkes nøye under behandling med Dienogest Besins.

Kloasme kan av og til forekomme, særlig hos kvinner som tidligere har hatt kloasme under graviditet. Kvinner med tendens til kloasme bør unngå eksponering for sol eller ultrafiolett stråling under behandling med Dienogest Besins.

Det er mer sannsynlig at det oppstår ektopiske graviditeter hos brukere av preparater som kun inneholder progestogen enn hos brukere av orale kombinasjonspreparater. Hos kvinner med ekstrauterin graviditet i sykehistorien eller problemer med egglederfunksjonen, skal Dienogest Besins derfor kun brukes etter grundig vurdering av fordelene og ulempene ved behandling.

Vedvarende ovariefollikler (ofte kalt funksjonelle ovarialcyster) kan oppstå ved bruk av Dienogest Besins. De fleste av disse cystene er asymptomatiske, men noen kan være ledsaget av bekkenmerter.

- *Laktose*

Hver tablett med Dienogest Besins inneholder 63 mg laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-/galaktose-malabsorpsjon, skal ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Merk: Forskrivingsinformasjonen for andre legemidler som gis samtidig, bør konsulteres for å avdekke mulige interaksjoner.

- *Andre legemidlers effekt på Dienogest Besins*

Progestogener, inkludert dienogest metaboliseres hovedsakelig via cytokrom P450 3A4-systemet (CYP3A4) som finnes både i tarmmukosa og i leveren. Derfor kan induktorer eller hemmere av CYP3A4 påvirke metabolismen av progestogen.

Økt clearance av kjønnshormoner som følge av enzyminduksjon kan redusere den terapeutiske effekten av Dienogest Besins og føre til bivirkninger, f.eks. endringer i den uterine blødningsprofilen.

Redusert clearance av kjønnshormoner som følge av enzymhemming kan øke eksponeringen for dienogest og føre til bivirkninger.

- Substanser som øker clearance av kjønnshormoner (svekket effekt gjennom enzyminduksjon), f.eks.: fenytoin, barbiturater, primidon, karbamazepin, rifampicin og muligens også okskarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin og andre preparater som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Enzyminduksjon kan observeres allerede etter få dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon observeres vanligvis i løpet av få uker. Etter avsluttet behandling kan enzyminduksjon vedvare i omtrent 4 uker.

Effekten av CYP 3A4-induktoren rifampicin ble undersøkt hos friske postmenopausale kvinner. Samtidig administrering av rifampicin med østradiolvalerat/dienogest-tabletter førte til signifikant reduksjon i steady state-konsentrasjon og systemisk eksponering av dienogest og østradiol. Systemisk eksponering av dienogest og østradiol ved steady state, målt ved AUC (0–24 timer), ble redusert med henholdsvis 83 % og 44 %.

- Substanser med ulike effekter på clearance av kjønnshormoner

Samtidig administrering av kjønnshormoner og flere kombinasjoner av hiv-proteasehemmere og ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere, inkludert kombinasjoner med HCV-hemmere, kan føre til økte eller reduserte plasmakonsentrasjoner av progestin. Nettoeffekten av disse endringene kan i noen tilfeller være klinisk relevant.

- Substanser som reduserer clearance av kjønnshormoner (enzymhemmer)

Dienogest er et substrat for CYP 3A4.

Den kliniske relevansen av potensielle interaksjoner med enzymhemmer er per i dag ikke kjent.

Samtidig administrering av sterke CYP3A4-hemmer kan øke plasmakonsentrasjonen av dienogest.

Samtidig administrering av den sterke CYP3A4-enzymhemmeren ketokonazol resulterte i en 2,9-ganger økning i AUC (0–24 timer) for dienogest ved steady state. Samtidig administrering av den moderate hemmeren erytromycin førte til 1,6 ganger økning i AUC (0–24 timer) for dienogest ved steady state.

- *Effekten av Dienogest Besins på andre legemidler*

Basert på *in vitro* inhiberingsstudier er en klinisk relevant interaksjon mellom dienogest og cytokrom P450-enzymmediert metabolisme av andre legemidler lite sannsynlig.

- *Interaksjon med mat*

Inntak av et standardisert måltid med høyt fettinnhold påvirket ikke biotilgjengeligheten av dienogest.

- *Laboratorietester*

Bruk av progestogener kan påvirke resultatet av visse laboratorieprøver, inkludert biokjemiske parametre for lever-, tyreoida-, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer av (transport-) proteiner (f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid-/lipoproteinfraksjoner), parametre for karbohydrametabolisme og parametre for koagulasjon og fibrinolyse. Endringene ligger vanligvis innenfor normalområdet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av dienogest hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Dienogest Besins skal ikke gis til gravide kvinner fordi det ikke er nødvendig å behandle endometriose under graviditet.

Amming.

Behandling med Dienogest Besins anbefales ikke under amming.

Det er ukjent om dienogest blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Data fra dyrestudier har vist at dienogest utskilles i melken hos rotter.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Dienogest Besins skal avsluttes.

Fertilitet

Tilgjengelige data viser at eggløsningen hemmes hos de fleste pasientene under behandling med Dienogest Besins. Dienogest Besins er imidlertid ikke et prevensjonsmiddel.

Dersom det er behov for prevensjon, skal en ikke-hormonell prevensjonsmetode benyttes (se pkt. 4.2).

Tilgjengelige data viser at menstruasjonssyklusen vil være tilbake til normalen innen 2 måneder etter avsluttet behandling med Dienogest Besins.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke observert noen effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner ved bruk av legemidler som inneholder dienogest.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er presentert i henhold til MedDRA.

Foretrukket MedDRA-betegnelse brukes til å beskrive en bestemt reaksjon samt synonymer og relaterte tilstander.

Bivirkninger forekommer hyppigere de første månedene etter oppstart av behandling med 2 mg dienogest, og avtar ved fortsatt behandling. Det kan oppstå endringer i blødningsmønster, f.eks. sporblødninger, uregelmessige blødninger eller amenoré. Følgende bivirkninger er rapportert hos brukere av 2 mg dienogest. De hyppigst rapporterte bivirkningene ved behandling med 2 mg dienogest er hodepine (9,0 %), ubehag i brystet (5,4 %), nedstemthet (5,1 %) og akne (5,1 %).

I tillegg opplever de fleste av pasientene som behandles med 2 mg dienogest, endringer i blødningsmønsteret. Blødningsmønstre ble vurdert systematisk ved å bruke pasientenes dagbøker og ble analysert ved hjelp av WHO's 90-dagers referanseperiode-metode. I løpet av de første 90 dagene

med behandling med 2 mg dienogest ble følgende blødningsmønstre observert (n=290; 100 %): amenoré (1,7 %), sjeldne blødninger (27,2 %), hyppige blødninger (13,4 %), uregelmessige blødninger (35,2 %), forlenget blødning (38,3 %), normal blødning, dvs. ingen av ovennevnte kategorier (19,7 %). I løpet av den fjerde referanseperioden ble følgende blødningsmønstre observert (n=149; 100 %): amenoré (28,2 %), sjeldne blødninger (24,2 %), regelmessige blødninger (2,7 %), uregelmessige blødninger (21,5 %), forlenget blødning (4,0 %), normal blødning, dvs. ingen av ovennevnte kategorier (22,8 %). Endringer i blødningsmønsteret ble kun noen ganger rapportert som bivirkning av pasientene (se bivirkningstabellen).

I tabellen nedenfor er bivirkningene som er rapportert ved bruk av 2 mg dienogest, klassifisert i henhold til MedDRA-databasens organklasser. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som: Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Frekvensene er basert på samlede data fra fire kliniske studier som inkluderer 332 pasienter (100 %).

Tabell 1, bivirkninger, kliniske fase III-studier, N= 332

Organklasser (MedDRA)	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede	Vektøkning	Vektreduksjon Økt appetitt
Psykiatriske lidelser	Nedstemthet Søvnforstyrrelser Nervøsitet Tap av libido Humørendringer	Angst Depresjon Humørsvingninger
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Migrene	Ubalanse i det autonome nervesystemet Konsentrasjonsvansker
Øyesykdommer		Tørre øyne
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus
Hjertesykdommer		Uspesifikke sirkulatoriske lidelser Palpitasjoner
Karsykdommer		Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Magesmerter Flatulens Abdominal distensjon Oppkast	Diaré Obstipasjon Abdominalt ubehag Gastrointestinal inflammasjon Gingivitt
Hud- og underhudssykdommer	Akne Alopesi	Tørr hud Hyperhidrose Pruritus Hirsutisme Onykolyse Flass Dermatitt Unormal hårvekst Fotosensitivitetsreaksjon Pigmentforstyrrelser

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter	Skjelettsmerter Muskelspasmer Smerter i ekstremiteter Tyngdefølelse i ekstremiteter
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinveisinfeksjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ubehag i brystet Ovariecyster Hetetokter Uterin/vaginal blødning, inkludert sporblødninger	Vaginal candidiasis Vulvovaginal tørrhet Genital utflod Bekkensmerter Atrofisk vulvovaginitt Brystknuter Fibrocystisk brystsykdom Brystindurasjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteniske tilstander Irritabilitet	Ødem

Redusert beinmineraltetthet (bone mineral density, BMD)

BMD ble målt hos 103 deltakere i en ukontrollert klinisk studie med 111 unge kvinner (12 til < 18 år) som ble behandlet med 2 mg dienogest. Omtrent 72 % av deltakerne i studien fikk en redusert BMD i lumbal columna (L2–L4) etter 12 måneders bruk (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Studier av akutt toksisitet ved bruk av dienogest indikerte ikke noen fare for akutte bivirkninger ved utilsiktet inntak av mange ganger daglig terapeutisk dose. Det finnes intet spesifikt antidot. Daglig inntak av 20–30 mg dienogest (10–15 ganger høyere dose enn ved 2 mg dienogest) over en periode på 24 ukers bruk ble svært godt tolerert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: progestogener; ATC-kode: G03D B08

Dienogest er et nortestosteronderivat uten androgen aktivitet, men heller antiandrogen aktivitet som tilsvarer ca. en tredjedel av det cyproteronacetat har. Dienogest binder seg til uterine progesteronreseptorer med kun 10 % av den relative affiniteten for progesteron. Til tross for den lave

affiniteten for progesteronreseptorer, har dienogest en sterk progestogen effekt *in vivo*. Dienogest har ingen signifikant androgen, mineralokortikoid eller glukokortikoid aktivitet *in vivo*.

Dienogest virker på endometriose ved å redusere endogen produksjon av østradiol og dermed undertrykke de trofiske effektene av østradiol på både det eutopiske og ektopiske endometriet. Ved vedvarende behandling med dienogest oppstår et hypoøstrogent, hypergestagent endokrint miljø som fører til en desidualisering av endometrievevet etterfulgt av atrofi av endometriske lesjoner.

Data vedrørende effekt

2 mg dienogest viste bedre effekt enn placebo i en 3-måneders studie som inkluderte 198 pasienter med endometriose. Bekkensmerter assosiert med endometriose ble målt ved hjelp av en VAS-måling (Visual Analog Scale) (0–100 mm). Etter 3 måneders behandling med 2 mg dienogest ble det observert en statistisk signifikant forskjell sammenlignet med placebo ($\Delta = 12,3$ mm; 95 % KI: 6,4–18,1; $p < 0,0001$) og en klinisk signifikant reduksjon i smerte (gjennomsnittlig reduksjon = $27,4$ mm $\pm$ 22,9) sammenlignet med baseline.

Etter 3 måneders behandling opplevde 37,3 % av pasientene som fikk 2 mg dienogest, en reduksjon på 50 % eller mer i bekkensmerter assosiert med endometriose uten relevant økning i samtidig inntak av smertestillende legemidler (placebo: 19,8 %). 18,6 % av pasientene som fikk 2 mg dienogest, opplevde en reduksjon på 75 % eller mer i bekkensmerter assosiert med endometriose uten relevant økning i samtidig inntak av smertestillende legemidler (placebo: 7,3 %.)

Den åpne forlengelsesstudien til denne placebo-kontrollerte studien antydte fortsatt forbedring av bekkensmerter assosiert med endometriose i en behandlingsperiode på opptil 15 måneder.

Resultatene fra den placebo-kontrollerte studien ble underbygget av resultatene fra en 6-måneders aktiv kontrollert studie versus en GnRH-agonist som inkluderte 252 pasienter med endometriose.

Tre studier som inkluderte totalt 252 pasienter som fikk en daglig dose på 2 mg dienogest, viste en markant reduksjon i endometrie-lesjoner etter 6 måneders behandling.

I en liten studie ($n=8$ per dosegruppe) har en daglig dose på 1 mg dienogest vist seg å inducere anovulasjon etter 1 måneds behandling. Dienogest er ikke undersøkt for antikonsepsjonseffekt i større studier.

Data vedrørende sikkerhet

Endogene østrogennivåer blir moderat redusert under behandling med 2 mg dienogest. Langtidsdata vedrørende beinmineraltetthet (BMD) og risiko for fraktur hos brukere av 2 mg dienogest er per i dag ikke tilgjengelige. BMD ble målt hos 21 voksne pasienter før og etter 6 måneders behandling med 2 mg dienogest, og det ble ikke observert noen reduksjon i gjennomsnittlig BMD.

Hos 29 pasienter som fikk behandling med leuprorelinacetat (LA), ble det observert en gjennomsnittlig reduksjon på $4,04\% \pm 4,84\%$ etter samme periode (Δ mellom gruppene = $4,29\%$; 95 % KI: 1,93–6,66; $p < 0,0003$).

Ingen signifikante endringer i gjennomsnittsverdier ved vanlige laboratorieparametre (inkludert hematologi, blodsammensetning, leverenzymmer, lipider eller HbA1C) ble observert under behandling med 2 mg dienogest i opptil 15 måneder ($n=168$).

Sikkerhet hos ungdom

Sikkerhet for 2 mg dienogest med hensyn til BMD ble undersøkt i en 12-måneders ukontrollert klinisk studie som inkluderte 111 unge kvinner (12 til < 18 år) med klinisk mistenkt eller bekreftet endometriose. Måling av BMD hos 103 pasienter ga en gjennomsnittlig relativ endring i BMD i lumbal columna (L2–L4) fra baseline på $-1,2\%$. En oppfølgingsmåling utført 6 måneder etter avsluttet behandling hos en undergruppe pasienter med reduserte verdier for BMD, viste en økning i BMD til $-0,6\%$.

Sikkerhet ved langtidsbruk

En langvarig observasjonsstudie med aktiv oppfølging utført etter markedsføring, undersøkte insidensen av første tegn på eller forverring av klinisk relevant depresjon og første tegn på anemi. Totalt ble 27 840 kvinner som nylig hadde fått forskrevet hormonell behandling for endometriose inkludert i studien og fulgt opp i opptil 7 år.

Totalt startet 3023 kvinner behandling med 2 mg dienogest og 3371 pasienter startet behandling med andre godkjente legemidler for endometriose. Total justert hasardratio ved første tegn på anemi var 1,1 (95 % KI: 0,4 – 2,6) ved sammenligning av pasienter som fikk dienogest og pasienter som fikk andre godkjente legemidler for endometriose. Justert hasardratio for risiko for depresjon var 1,8 (95 % KI: 0,3-9,4) ved å sammenligne bruk av dienogest og andre godkjente legemidler for endometriose. En liten økt risiko for depresjon ved bruk av dienogest kunne ikke utelukkes sammenlignet med bruk av andre godkjente legemidler for endometriose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Oralt administrert dienogest absorberes raskt og så godt som fullstendig. Maksimal serumkonsentrasjon på 47 nanogram/ml oppnås ca. 1,5 time etter et enkelt inntak. Biotilgjengeligheten er ca. 91 %. Farmakokinetikken til dienogest er doseproporsjonal med doseområdet 1–8 mg.

Distribusjon

Dienogest er bundet til serumalbumin og bindes ikke til kjønnsormonbindende globulin (SHBG) eller kortikoidbinding globulin (CBG). 10 % av total serumkonsentrasjon er frie steroider, mens 90 % er ikke-spesifikt bundet til albumin.

Tilsynelatende distribusjonsvolum (V_d/F) for dienogest er 40 l.

Biotransformasjon

Dienogest metaboliseres fullstendig via kjente trinn i steroid-metabolismen, med dannelse av endokrinologisk og hovedsakelig inaktive metabolitter. Basert på *in vitro*- og *in vivo*-studier er CYP3A4 det viktigste enzymet for metabolisering av dienogest. Metabolittene utskilles svært raskt, slik at uendret dienogest er den dominerende fraksjonen i humant plasma.

Metabolsk clearance fra serum, Cl/F , er 64 ml/min.

Eliminasjon

Serumnivået av dienogest avtar i to faser. Den terminale disposisjonsfasen kjennetegnes ved en halveringstid på ca. 9–10 timer. Dienogest utskilles i form av metabolitter som utskilles i urin og feces i et forhold på ca. 3:1 etter oral administrering av 0,1 mg/kg. Halveringstiden til metabolitter i urinen er 14 timer. Etter oral administrering utskilles ca. 86 % av dosen i løpet av 6 dager. Størstedelen av dette skilles ut i løpet av de første 24 t, hovedsakelig via urin.

Steady state-forhold

Farmakokinetikken til dienogest påvirkes ikke av SHBG-nivåene. Etter daglig inntak øker serumnivåene ca. 1,24 ganger til de når steady state etter 4 dagers behandling. Farmakokinetikken til dienogest etter gjentatt administrering av 2 mg dienogest gjenspeiler farmakokinetikken etter en enkelt dose.

Farmakokinetikk i spesielle pasientpopulasjoner

2 mg dienogest er ikke undersøkt spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

2 mg dienogest er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksitet. Men

det må tas med i betraktningen at kjønnssteroider kan fremme vekst av visse typer hormonavhengig vev og tumorer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Povidon K30
Pregelatinisert maisstivelse
Mikrokrystallinsk cellulose
Krysspovidon
Silika, kolloidal
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Dienogest Besins er pakket i en grønn PVC/PVDC-Al blisterpakning.

Pakningsstørrelser:
28, 84 og 168 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoires Besins International
3, rue du Bourg L'Abbe
75003 Paris
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14351

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. september 2022
Dato for siste fornyelse: 26. desember 2023

10. OPPDATERINGSDATO

14.07.2023